

## ФИЗИКА

УДК 577.323.2;547.963.3 2

*Г. В. Алексеев, Н. А. Касьяненко***СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КАРБОПЛАТИНА И ЦИСПЛАТИНА  
НА СТРУКТУРУ МОЛЕКУЛЫ ДНК В РАСТВОРЕ**

Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

Рассматривается комплексообразование высокомолекулярной тимусной ДНК с координационными соединениями двухвалентной платины: цисплатином и карбоплатином. Изучали спектры поглощения, спектры кругового дихроизма ДНК в растворах 0,005М NaCl, плавление ДНК, а также изменение приведённой вязкости растворов ДНК, содержащих разные концентрации соединений платины. Показано, что происходит взаимодействие макромолекулы с изучаемыми соединениями. В связывании принимают участие азотистые основания макромолекулы. Спектральные изменения ДНК и зависимость приведённой вязкости её растворов от концентрации соединений платины (цисплатина и карбоплатина) указывают на сходство в формировании комплексов. Вместе с тем можно отметить и ряд существенных различий во влиянии цисплатина и карбоплатина на структуру ДНК. По-видимому, в отличие от межцепочечной сшивки, формируемой при связывании цисплатина, карбоплатин связывается с одной нитью ДНК. Библиогр. 21 назв. Ил. 5.

*Ключевые слова:* ДНК, координационные соединения платины, цисплатин, карбоплатин, комплексообразование в растворе, спектры поглощения и кругового дихроизма, плавление ДНК, вискозиметрия.

**Для цитирования:** Алексеев Г. В., Касьяненко Н. А. Сравнение влияния карбоплатина и цисплатина на структуру молекулы ДНК в растворе // Вестник СПбГУ. Физика и химия. 2018. Т. 5 (63). Вып. 1. С. 4–12. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu04.2018.101>

*G. V. Alekseev, N. A. Kasyanenko***COMPARISON OF CARBOPLATIN AND CISPLATIN EFFECTS  
ON DNA STRUCTURE IN SOLUTION**

St. Petersburg State University,  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

The formation of complexes of high molecular thymus DNA with coordination compounds of platinum(II) cisplatin and carboplatin has been examined. The absorption spectra, circular dichroism spectra, DNA melting and change in reduced viscosity of DNA solutions containing different concentrations of platinum compounds have been analyzed. It was shown that DNA interacts with

cisplatin and carboplatin in a solution containing 0.005M NaCl. The nitrogenous bases of macromolecules participate in binding. Spectral changes of DNA and the dependence of the reduced viscosity of DNA solutions on the concentration of platinum compounds show similar features in complex formation when using cisplatin and carboplatin, but at the same time they also indicate differences in the influence of cisplatin and carboplatin on DNA structure. Apparently, unlike the interchain cross-linking formed by cisplatin, carboplatin binds to a single DNA strand. Refs 21. Figs 5.

**Keywords:** DNA, platinum coordination compounds, cisplatin, carboplatin, complex formation in a solution, absorption and circular dichroism spectra, DNA melting, viscometry.

**For citation:** Alekseev G. V., Kasyanenko N. A. Comparison of carboplatin and cisplatin effects on DNA structure in solution. *Vestnik SPbSU. Physics and Chemistry*. 2018. Vol. 5 (63), iss. 1. P. 4–12. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu04.2018.101>

Цисплатин, появившийся среди препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний с начала 1970-х гг. [1, 2], благодаря своей высокой активности широко используется и в настоящее время [3–6], хотя токсичность и неизбирательность действия препарата существенно ограничивают его терапевтический эффект [7–9]. Последнее обстоятельство вынуждает исследователей искать новые препараты из числа соединений платины и других металлов платиновой группы, заменяя лиганды и формируя структуры с более сложной геометрией. Несмотря на огромное число координационных соединений, которые испытывались на противоопухолевую активность более 40 лет [10–12], только несколько препаратов этого класса в настоящее время используется в клинике [13–16]. Среди них общепризнанными противоопухолевыми препаратами являются:

- цисплатин (соль Пейроне, *цис*-диамминдихлороплатина(II), брутто-формула:  $\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pt}$ , коммерческое название: цисплатин, платинол, платинол-AQ);
- оксалиплатин (*цис*-оксалато(*транс*-1-1,2-циклогексан-диамин) платина(II), брутто-формула:  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ , коммерческое название: оксалиплатин, элоксатин);
- карбоплатин (*цис*-диамино(1,1-циклобутандикарбоксилат платины(II), брутто-формула:  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4\text{Pt}$ , коммерческое название: карбоплатин, циклоплатин, параплатин, параплатин-AQ).

Все препараты вводятся внутривенно. Препарат карбоплатин при этом имеет много общего с цисплатином. Он применяется против злокачественных новообразований печени, мозга, шеи, а также против нейробластомы. У цисплатина показаний к применению больше: помимо упомянутых это опухоли репродуктивных органов, почечной лоханки и мочеточников, пищевода, лёгкого, желудка, толстой кишки, а также ретинобластома, саркома мягких тканей, лимфома, меланома).

Побочные эффекты у обоих препаратов сходны. У цисплатина это стоматит, анорексия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, неврит зрительного нерва, тахикардия, артериальная гипотензия, нефротоксическое действие. У карбоплатина побочных эффектов меньше, но всё же такие явления, как аллергические реакции и повышенный риск возникновения других опухолей [16], серьёзно ограничивают применение этого препарата.

Механизм действия карбоплатина до настоящего времени в деталях не выяснен. Известно только, что его действие, как и действие цисплатина, направлено на блокирование репликации молекулы ДНК в клетке [17]. Карбоплатин был синтезирован и испытан после цисплатина [1, 2, 18].

В данной работе рассматриваются результаты исследований, направленных на выявление различия и сходства в действии цисплатина и карбоплатина в модельных системах — растворах ДНК.

Действительно, для выявления молекулярных основ биологической активности таких соединений необходимо предварительное тестирование с использованием потенциальной мишени действия препаратов этого класса — молекулы ДНК. Таким образом, логично использовать водно-солевые растворы ДНК, которые являются достаточно широко известными модельными системами при проведении подобных экспериментов *in vitro* [19, 20].

В работе использовали препараты цисплатин и карбоплатин (производство Teva Pharmaceutical Industries) (рис. 1), высокомолекулярную ДНК тимуса телёнка (Sigma-Aldrich) с молекулярной массой  $M = 10^7$ , которая была определена по значению характеристической вязкости ДНК в 0,15M NaCl. Препараты растворяли в 0,005M NaCl. Спектрофотометрические исследования проводили с использованием спектрофотометра СФ-56 (Россия). Плавление ДНК анализировали при помощи спектрофотометра Specord 200 Plus. Спектры кругового дихроизма ДНК и её комплексов с соединениями платины регистрировали при помощи автодихрографа Mark 4 (Франция). Относительную вязкость растворов ДНК  $\eta_r$  определяли при помощи низкоградиентного ротационного вискозиметра типа Зимма — Крозерса. Концентрацию ДНК —  $C(\text{ДНК})$  — определяли по разнице поглощения её гидролизированных растворов на длинах волн 279 и 290 нм (быстро охлаждённых после выдержки в течение 15 мин при 100°C с добавлением 6%  $\text{HClO}_4$ ).

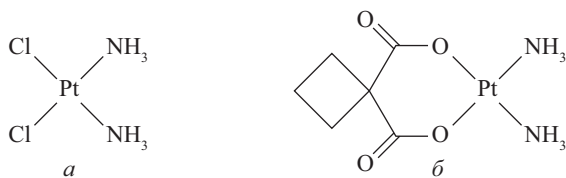


Рис. 1. Структура цисплатина (а) и карбоплатина (б)

При рассмотрении комплексообразования ДНК с цисплатином следует отметить, что это соединение платины не поглощает в области длин волн более 240 нм, так что спектральные изменения ДНК (рис. 2) отражают связывание платины с хромофорами макромолекулы (азотистыми основаниями). Используемый диапазон концентраций цисплатина (в растворе ДНК на каждые 10 пар оснований (ПО) приходится от 3 до 20 соединений платины) не приводит к дестабилизации вторичной структуры ДНК, о чём свидетельствует небольшой гипохромный эффект. Слабый батохромный сдвиг полосы поглощения ДНК отражает взаимодействие платины с атомом N7 гуанина [20, 21]. На рис. 2, г приведены зависимости поглощения растворов ДНК на длине волны 263 нм от концентрации цисплатина, которые показывают, что спектральные изменения фиксируются уже в день приготовления комплексов (измерения проводили через 4 ч после сливания растворов ДНК и цисплатина). При концентрациях более  $4 \cdot 10^{-5} \text{M}$  (Pt) дальнейшие спектральные изменения не фиксируются, что может свидетельствовать о насыщении связывания. Небольшое увеличение поглощения всех растворов на второй день измерений может указывать на некоторую дестабилизацию стэкинга оснований ДНК при хранении, что не влияет на результат связывания цисплатина с ДНК.

При добавлении карбоплатина в раствор ДНК были получены спектры, приведённые на рис. 3. При этом полоса поглощения карбоплатина в значительной степени перекрывается спектром поглощения ДНК (рис. 3, а). Действительно, лишь в области длин волн более 260 нм поглощение можно приписать исключительно поглощению хромофоров ДНК.

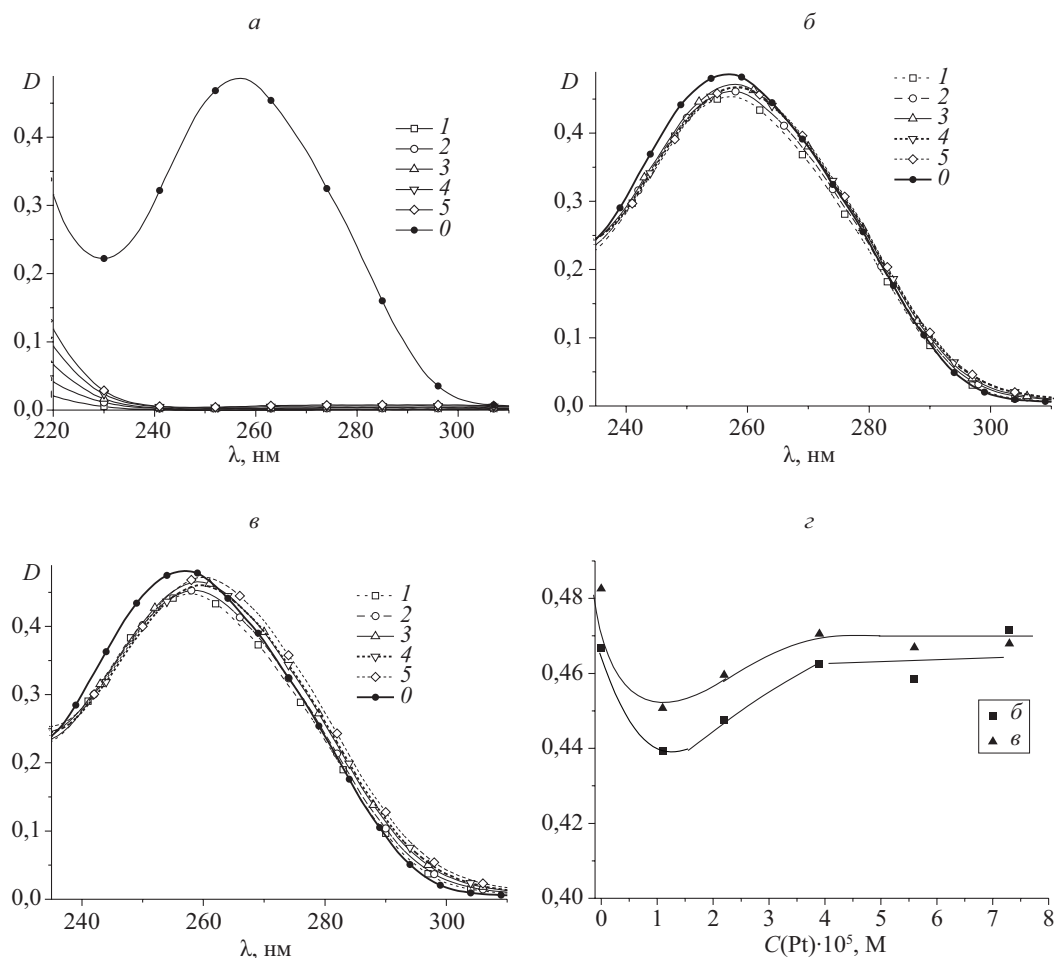


Рис. 2. Спектры поглощения компонентов взаимодействия — цисплатина и ДНК (а) и их комплексов, зарегистрированные в день приготовления (б) и через сутки (в); на рис. г приведена зависимость поглощения на длине волны 263 нм от концентрации платины из спектров, приведённых на рис. б и в:

$$C(\text{ДНК}) = 0,0025\% = 3,7 \cdot 10^{-5} \text{ М (ПО)}; C(\text{Pt}) \cdot 10^5, \text{ М:} \\ 1,1 (1), 2,2 (2), 3,9 (3), 5,6 (4), 7,3 (5), 0 (0)$$

В целом изменения спектральных характеристик ДНК при связывании с цисплатином и карбоплатином имеют общие черты. Действительно, связывание обоих препаратов с ДНК не вызывает при используемых концентрациях соединений платины частичной денатурации макромолекулы (нарушения стэкинга оснований). Комплексообразование сопровождается небольшим гипохромным эффектом. Вместе с тем связывание цисплатина с ДНК вызывает батохромный сдвиг полосы поглощения ДНК, а связывание карбоплатина не вызывает такого сдвига, хотя общие черты в ходе концентрационной зависимости поглощения на длине волны 263 нм присутствуют. Отсюда следует заключить, что в связывании карбоплатина с ДНК также участвуют азотистые основания, но, по-видимому, модель взаимодействия отлична от предложенной для связывания цисплатина с ДНК [20, 21]. Этот вывод подтверждают и результаты изучения

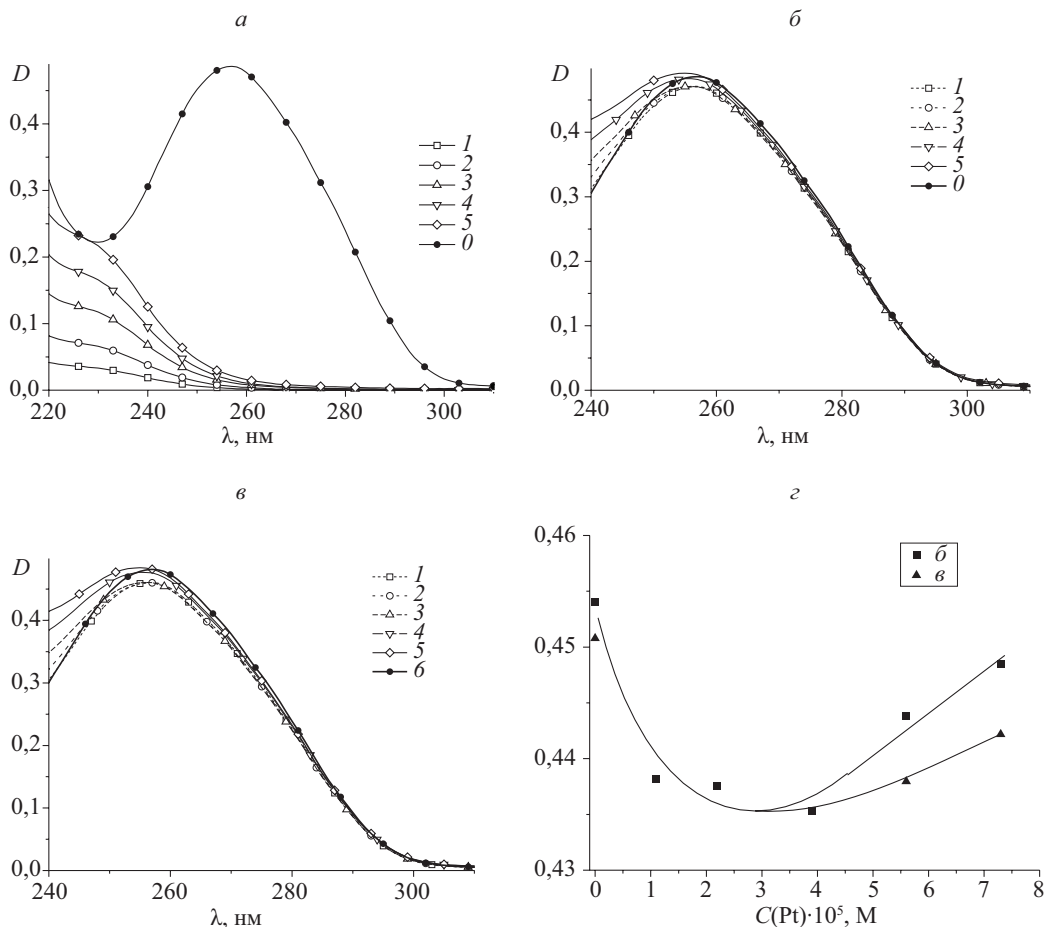


Рис. 3. Спектры поглощения компонентов взаимодействия — карбоплатина и ДНК (а) и их комплексов, зарегистрированные в день приготовления (б) и через сутки (в); на рис. г приведена зависимость поглощения на длине волны 263 нм от концентрации платины из спектров, приведённых на рис. б и в:

$$C(\text{ДНК}) = 0,0025\% = 3,7 \cdot 10^{-5} \text{ М (ПО)}; C(\text{Pt}) \cdot 10^5, \text{ М:} \\ 1,12 (1), 2,23 (2), 3,9 (3), 5,59 (4), 7,25 (5), 0 (0)$$

спектров кругового дихроизма ДНК при взаимодействии с цисплатином и карбоплатином (рис. 4). В первом случае видны увеличение максимума положительной полосы в спектре кругового дихроизма ДНК и небольшой красный сдвиг этой полосы с ростом концентрации цисплатина. Карбоплатин же, напротив, вызывает небольшое уменьшение амплитуды положительной полосы без её заметного сдвига.

Обычно изменения в спектре кругового дихроизма ДНК, индуцированные связыванием цисплатина, связывают с формированием координационной связи платины с группой N7 гуанина в большой бороздке. Причём увеличение амплитуды положительного максимума и небольшой сдвиг полосы связывают с формированием бидентатного комплекса — двух координационных связей платины с двумя соседними основаниями одной цепи [20]. Исходя из этого можно заключить, что для карбоплатина формирование такой связи нетипично. Можно полагать, что в этом случае формируется одна координа-

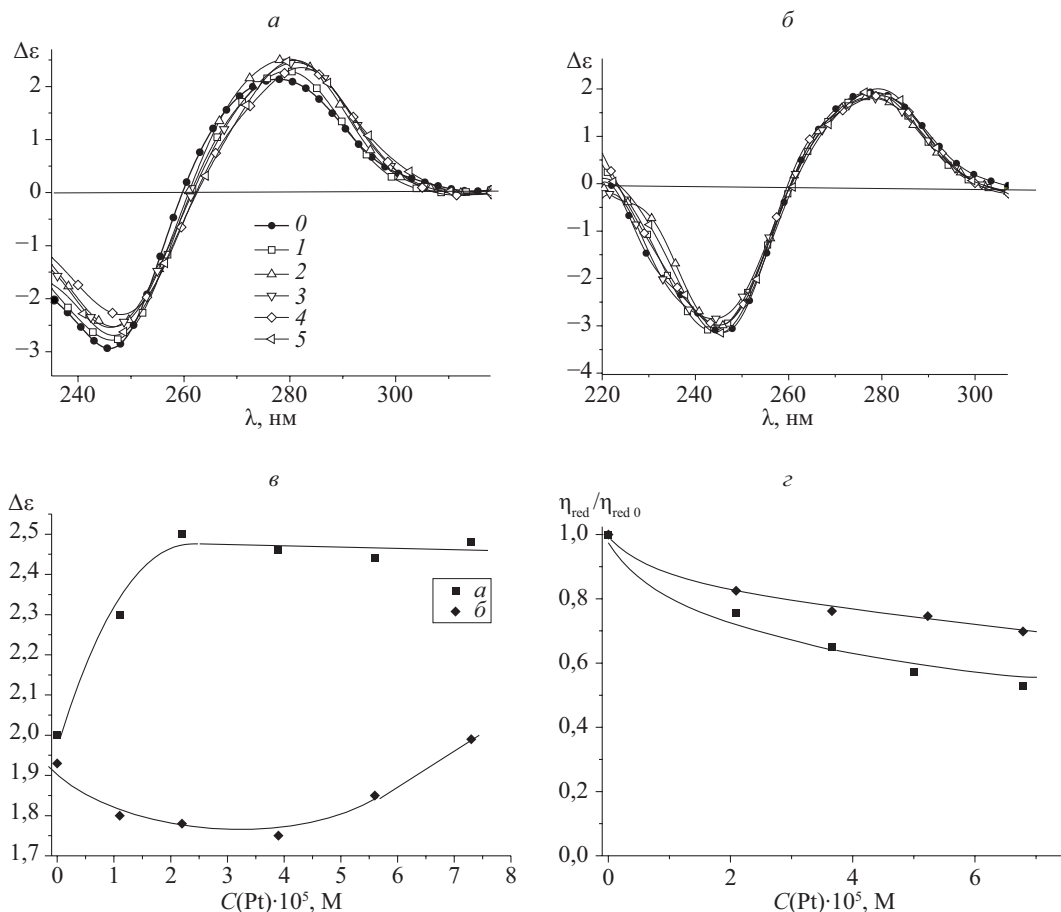


Рис. 4. Спектры кругового дихроизма (а, б), результат их обработки (в) и относительное изменение приведённой вязкости растворов ДНК в 0,005M NaCl, содержащих разные концентрации цисплатина (а) и карбоплатина (б):  $C(ДНК) = 0,0025$  (а-в) и 0,0060% (з)

ционная связь в большой бороздке, как это наблюдается, например, для *транс*-изомера диаминдихлороплатины(II), *транс*-ДДП [20, 21]. Действительно, спектральные изменения ДНК сходны с наблюдаемыми при взаимодействии с *транс*-ДДП, хотя и не столь ярко выражены.

Несмотря на зафиксированное различие в комплексообразовании цисплатина и карбоплатина с ДНК, следует отметить и сходство во влиянии этих соединений на структуру последней. Действительно, комплекс этих препаратов с ДНК образуется при формировании связей с азотистыми основаниями, о чём однозначно свидетельствует изменение спектров поглощения и кругового дихроизма ДНК. Комплексообразование не приводит к дестабилизации вторичной структуры макромолекулы в диапазоне используемых концентраций соединений платины. Об этом свидетельствует неизменность температуры плавления ДНК (см. рис. 5), когда формируются комплексы с рассматриваемыми соединениями при используемой концентрации (при некотором уширении интервала плавления в комплексах с цисплатином). Последнее можно связать с тем,

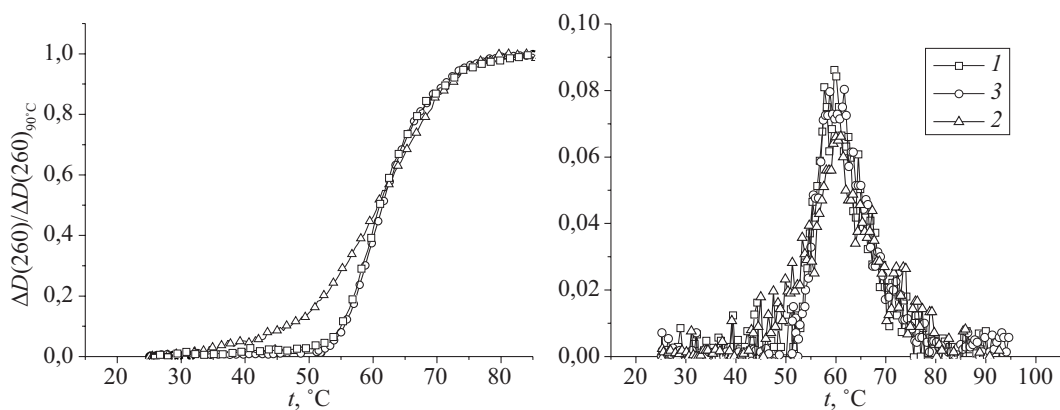


Рис. 5. Результат изучения плавления ДНК (1) и её комплексов с цисплатином (2) и карбоплатином (3) в 0,005M NaCl; слева приведены соответствующие кривые плавления, справа приведены первые производные кривых плавления:  $C(\text{ДНК}) = 0,001\%$ ,  $C(\text{Pt}) = 2,5 \cdot 10^{-5}\text{M}$  для цисплатина и карбоплатина

что межцепная координационная связь препятствует расхождению цепей, но связывание цисплатина с основаниями ослабляет водородные связи между ними. Карбоплатин, по-видимому, межцепных сшивок не образует.

Можно отметить общие черты в зависимости поглощения ДНК от концентрации соединений платины. Наконец, исследование зависимости приведённой вязкости растворов ДНК  $(\eta_r - 1)/C(\text{ДНК})$  от концентрации цисплатина и карбоплатина (рис. 4, з) однозначно указывает на сходство во влиянии связывания на объём молекулярного клубка ДНК в растворе. Хотя цисплатин вызывает большее падение объёма макромолекулы в растворе, ход рассматриваемой зависимости для карбоплатина сходен. Таким образом, эти два соединения платины влияют и на вторичную, и на третичную структуры ДНК в растворе. При этом наблюдается сходство в их влиянии на объём макромолекулы. Связывание в обоих случаях осуществляется с основаниями ДНК. Вместе с тем в комплексообразовании карбоплатина и цисплатина с ДНК наблюдается и некоторое различие, о чём свидетельствуют спектральные изменения ДНК в таких системах.

## Литература

1. Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T. Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode // Nature. 1965. Vol. 205. P. 698–699.
2. Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J. E., Mansour V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents // Nature. 1969. Vol. 222. P. 385–386.
3. Xu Y., Wang C., Li Z. A new strategy of promoting cisplatin chemotherapeutic efficiency by targeting endoplasmic reticulum stress (review) // Molecular and Clinic. Oncol. 2014. Vol. 2, N 1. P. 3–7.
4. Florea A.-M., Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects // Cancers. 2011. Vol. 3, N 1. P. 1351–1371.
5. Petrović M., Todorović D. Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells // Facta Universitatis Series: Med. and Biol. 2016. Vol. 18, N 1. P. 12–18.
6. Sudha T., Bharali D. J., Yalcin M., Darwish N. H., Coskun M. D., Keating K. A., Lin H. Y., Davis P. J., Mousa S. A. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano-diamino-tetrac // Nanomed. (Lond). 2017. Vol. 12, N 3. P. 195–205.
7. Cepeda V., Fuertes M. A., Castilla J., Alonso C., Quevedo C., Pérez J. M. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity // Anticancer Agents Med. Chem. 2007. Vol. 7, N 1. P. 3–18.



8. Rebillard A., Lagadic-Gossman D., Dimanche-Boitrel M. T. Cisplatin cytotoxicity: DNA and plasma membrane targets // *Curr. Med. Chem.* 2008. Vol. 15, N 26. P. 2656–2663.
9. Kumar S., Tchounwou P. B. Molecular mechanisms of cisplatin cytotoxicity in acute promyelocytic leukemia cells // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N 38. P. 40734–40746.
10. Johnstone T. C., Park G. Y., Lippard S. J. Review: Understanding and improving platinum anti-cancer drugs — phenanthriplatin // *Anticancer Res.* 2014. Vol. 34, N 1. P. 471–476.
11. Ali I., Wani W. A., Saleem K., Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy // *Anticancer Agents in Med. Chem.* 2013. Vol. 13, N 2. P. 296–306.
12. Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M. E. Metal complexes in cancer therapy — an update from drug design perspective // *Drug Design, Development and Therapy*. 2017. Vol. 11. P. 599–616.
13. Marques M. P. M. Platinum and palladium polyamine complexes as anticancer agents: the structural factor (review article) // *Spectroscopy*. 2013. Article ID 287353. 29 p.
14. Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J. The next generation of platinum drugs: Targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs // *Chem. Rev.* 2016. Vol. 116, N 5. P. 3436–3486.
15. Ehrsson H., Wallin I., Yachnin J. Pharmacokinetics of oxaliplatin in humans // *Med. Oncol.* 2002. Vol. 19. P. 261–265.
16. Canetta R., Rozencweig M., Carter S. K. Carboplatin: the clinical spectrum to date // *Cancer Treat. Rev.* 1985. Vol. 12. Suppl. A. P. 125–136.
17. Yang X. L., Wang A. H. Structural studies of atom-specific anticancer drugs acting on DNA // *Pharmacol. Ther.* 1999. Vol. 83, N 3. P. 181–215.
18. *Analogue-based drug discovery* / eds J. Fischer, C. R. Ganellin. John Wiley & Sons, 2006. P. 513.
19. Brabec V., Kasparkova J., Vrana O., Novakova O., Cox J. W., Qu Y., Farrell N. DNA modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent // *Biochemistry*. 1999. Vol. 38. P. 6781–6790.
20. Касьяненко Н. А., Валуева С. В., Смoryго Н. А., Дьяченко С. А., Фрисман Э. В. Исследование взаимодействия молекулы ДНК с координационными соединениями двухвалентной платины I. Взаимодействие цис-ДДП с молекулой ДНК // *Молек. биология*. 1995. Т. 29, № 2. С. 345–353.
21. Касьяненко Н. А., Карымов М. А., Смoryго Н. А., Дьяченко С. А., Фрисман Э. В. Исследование взаимодействия молекулы ДНК с координационными соединениями двухвалентной платины II. Влияние природы и расположения лигандов в первой координационной сфере платины // *Молек. биология*. 1995. Т. 29, № 3. С. 585–594.

## References

1. Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T. Inhibition of cell division in escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 1965, vol. 205, pp. 698–699.
2. Rosenberg B., Van Camp L., Trosko J. E., Mansour V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 1969, vol. 222, pp. 385–386.
3. Xu Y., Wang C., Li Z. A new strategy of promoting cisplatin chemotherapeutic efficiency by targeting endoplasmic reticulum stress (review). *Molecular and Clinic. Oncol.*, 2014, vol. 2, no 1, pp. 3–7.
4. Florea A.-M., Büsselberg D. Cisplatin as an anti-tumor drug: Cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 2011, vol. 3, no 1, pp. 1351–1371.
5. Petrović M., Todorović D. Biochemical and molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer cells. *Facta Universitatis Series: Med. and Biol.*, 2016, vol. 18, no 1, pp. 12–18.
6. Sudha T., Bharali D. J., Yalcin M., Darwish N. H., Coskun M. D., Keating K. A., Lin H. Y., Davis P. J., Mousa S. A. Targeted delivery of cisplatin to tumor xenografts via the nanoparticle component of nano-diamino-tetrac. *Nanomed. (Lond)*, 2017, vol. 12, no 3, pp. 195–205.
7. Cepeda V., Fuertes M. A., Castilla J., Alonso C., Quevedo C., Pérez J. M. Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. *Anticancer Agents Med. Chem.*, 2007, vol. 7, no 1, pp. 3–18.
8. Rebillard A., Lagadic-Gossman D., Dimanche-Boitrel M. T. Cisplatin cytotoxicity: DNA and plasma membrane targets. *Curr. Med. Chem.*, 2008, vol. 15, no 26, pp. 2656–2663.
9. Kumar S., Tchounwou P. B. Molecular mechanisms of cisplatin cytotoxicity in acute promyelocytic leukemia cells. *Oncotarget*, 2015, vol. 6, no 38, pp. 40734–40746.
10. Johnstone T. C., Park G. Y., Lippard S. J. Review: Understanding and improving platinum anti-cancer drugs — phenanthriplatin. *Anticancer Res.*, 2014, vol. 34, no 1, pp. 471–476.
11. Ali I., Wani W. A., Saleem K., Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. *Anticancer Agents in Med. Chem.*, 2013, vol. 13, no 2, pp. 296–306.
12. Ndagi U., Mhlongo N., Soliman M. E. Metal complexes in cancer therapy — an update from drug design perspective. *Drug Design, Development and Therapy*, 2017, vol. 11, pp. 599–616.



13. Marques M. P. M. Platinum and palladium polyamine complexes as anticancer agents: the structural factor (review article). *Spectroscopy*, 2013. Article ID 287353. 29 p.
14. Johnstone T. C., Suntharalingam K., Lippard S. J. The next generation of platinum drugs: Targeted Pt(II) agents, nanoparticle delivery, and Pt(IV) prodrugs. *Chem. Rev.*, 2016, vol. 116, no 5, pp. 3436–3486.
15. Ehrsson H., Wallin I., Yachnin J. Pharmacokinetics of oxaliplatin in humans. *Med. Oncol.*, 2002, vol. 19, pp. 261–265.
16. Canetta R., Rozenzweig M., Carter S. K. Carboplatin: the clinical spectrum to date. *Cancer Treat. Rev.*, 1985, vol. 12, Suppl. A, pp. 125–136.
17. Yang X. L., Wang A. H. Structural studies of atom-specific anticancer drugs acting on DNA. *Pharmacol. Ther.*, 1999, vol. 83, no 3, pp. 181–215.
18. *Analogue-based drug discovery*. Eds J. Fischer, C. R. Ganellin. John Wiley & Sons, 2006. pp. 513.
19. Brabec V., Kasparkova J., Vrana O., Novakova O., Cox J. W., Qu Y., Farrell N. DNA modifications by a novel bifunctional trinuclear platinum phase I anticancer agent. *Biochemistry*, 1999, vol. 38, pp. 6781–6790.
20. Kas'ianenko N. A., Valueva S. V., Smorygo N. A., D'iachenko S. A., Frisman E. V. Issledovanie vzaimodeistviia molekuly DNK s koordinatsionnymi soedineniiami dvukhvalentnoi platiny I. Vzaimodeistvie tsis-DDP s molekuloi DNK [Research of interaction of molecule DNA with coordination compounds of bivalent platinum I. Interaction tsis-DDP with molecule DNA]. *Molek. biologiya* [*Molecular Biology*], 1995, vol. 29, no 2, pp. 345–353. (In Russian)
21. Kas'ianenko N. A., Karymov M. A., Smorygo N. A., D'iachenko S. A., Frisman E. V. Issledovanie vzaimodeistviia molekuly DNK s koordinatsionnymi soedineniiami dvukhvalentnoi platiny II. Vlianie prirody i raspolozheniia ligandov v pervoi koordinatsionnoi sfere platiny [Research of interaction of molecule DNA with coordination compounds of bivalent platinum II. Influence of the nature and arrangement of ligands in the first coordination sphere of platinum]. *Molek. biologiya* [*Molecular Biology*], 1995, vol. 29, no 3, pp. 585–594. (In Russian)

Статья поступила в редакцию 7 декабря 2017 г.

#### Контактная информация

Алексеев Георгий Владимирович — e-mail: komelbud@mail.ru

Касьяненко Нина Анатольевна — доктор физико-математических наук, профессор;  
e-mail: nkasyanenko@mail.ru

Alekseev Georgy Vladimirovich — e-mail: komelbud@mail.ru

Kasyanenko Nina Anatol'evna — Doctor of Physics and Mathematics, Professor;  
e-mail: nkasyanenko@mail.ru